

폐경기 여성에서 여성 호르몬 보충요법이 혈중 아디포넥틴 농도에 미치는 영향

미즈메디병원 진단검사의학과, 연세의대 영동세브란스병원 가정의학과¹
임지애 · 이지원 · 이혜리 · 이덕철¹ · 심재용¹

=Abstract=

Effect of Hormone Therapy on Plasma Adiponectin Level in Postmenopausal Women

Im JA, Ph D., Lee JW, M.D., Lee HR, M.D. Ph D, Lee DC, M.D. Ph D, Shim JY, M.D. Ph D

Department of Laboratory Medicine, Miz-Medi Hospital

Department of Family Medicine¹, Yong-dong Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine

Objectives: Despite of accumulated observational evidence, the balance of risks and benefits for hormone use in healthy postmenopausal women remains uncertain. Low level of plasma adiponectin levels may be associated with the development of cardiovascular disease (CVD) through endothelial dysfunction. The purpose of our study was to investigate the effects of long-term hormone replacement therapy (HRT) on serum adiponectin levels in postmenopausal women.

Methods: Forty-four healthy postmenopausal women using HRT for more than 5 years and forty-four healthy postmenopausal women not using HRT were participated. We compared with plasma adiponectin levels in two group. And body mass index (BMI), lipid profile, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fasting glucose, fasting insulin, and estradiol levels were also measured.

Results: Serum estradiol levels were significantly higher in HRT group than the non-HRT group ($p=0.001$). Plasma adiponectin levels were significantly lower in the HRT group than the non-HRT group ($p=0.045$). Plasma adiponectin levels were negatively associated with estradiol and triglyceride levels ($r = -0.280$, $p=0.008$, $r = -0.234$, $p=0.027$, respectively). After adjusting values for age, systolic blood pressure, body mass index, and triglyceride levels, plasma adiponectin levels were independently correlated with hormone therapy (adjusted $r^2=0.083$, $p=0.024$).

Conclusions: Reduced plasma adiponectin levels were found to be independently associated with HRT and may be a contributing factor for atherosclerosis and CVD in postmenopausal women with HRT.

● Key words: adiponectin, estrogen, menopause, hormone replacement therapy

폐경기 여성에서 호르몬 치료가 심혈관 질환에 도움이 되는지는 서로 상반된 보고들이 있다.¹⁻⁶

Grodstein 등은 호르몬 치료가 폐경기 여성에서 심혈관 질환을 감소시며 이러한 효과는 에스트로겐이 다양한 대사질환과 관련된 요소들, 리포단백질, 혈당, 인슐린 등의 감소시키기 때문이라 하였다.⁷

최근 대규모 연구들에서 에스트로겐이 혈중 지질과 인슐린 저항 등에 좋은 효과를 가져옴에도 불구하고 심장병, stroke, thromboembolism 등이 증가하여 심혈관 질환의 예방에 부정적인 효과가 있음이 보고 되었다.

그러나 이러한 호르몬 치료가 심혈관 및 죽상경화에 발생에 대한 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았다.³⁻⁶

아디포넥틴은 최근 발견된 항-염증단백으로 지방세포로부터 분비되는 아디포카인의 한 종류이다.⁸ 혈장내 아디포넥틴은 정상인에 비해 비만인 경우에 감소하며, 심혈관 질환⁹이나 2종 당뇨병¹⁰이 있는 경우에 감소한다. 또한 혈중 아디포넥틴은 인슐린 감수성과 연관이 있으며¹¹ 낮은 아디포넥틴은 죽상경화증을 유발하는 지질들과도 매우 밀접한 관련을 보인다.¹² 이는 아디포넥틴이 혈관내피세포의 이상을 유발하여 심혈

관 질환발생과 관계된다는 것을 알 수 있다.^{9,13}

지금까지 여성호르몬 치료와 아디포넥틴에 대한 연구는 거의 이루어지지 않은 실정이다. 본 연구는 5년 이상 장기간 여성호르몬 치료를 받은 폐경기 여성에서 여성호르몬의 사용이 아디포넥틴에 미치는 영향을 알아보아 여성호르몬 사용이 심혈관계 질환에 부정적인 효과를 주는 한 요인을 제시하고자 환자 대조군 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상자들의 일반적인 특성

2003년도 10월 1일부터 2004년도 1월 31일 까지 4개월간 한 종합병원 건강 증진 센터 및 캠년기 클리닉을 방문하여 종합검진을 받았던 55세 이상의 폐경기 총 88명을 대상으로 하였다. 이들 대상자는 황체 호르몬의 종류에 관계없이 여성호르몬(conjugated equine estrogen, 0,625 mg 또는 에스트라디올 2mg)과 황체 호르몬의 병합요법을 5년 이상 받고 있는 여성 44명을 치료 군으로, 여성호르몬치료를 받은 경험이 없는 여성 44명을 대조군으로 하였으며, 과거 병력에서 간장 질환, 갑상선 질환, 암, 당뇨병, 고혈압, 뇌하수체 질환 등의 동반질환이 있는 경우, 수축기 혈압 160mmHg 이상, 또는 이완기 혈압 100mmHg 이상 aspartate aminotransferase(AST)와 alanine amino transferase(ALT)가 35 IU/L 이상, 공복 혈당 127 mg/dL 이상, 혈청 알부민 3.0 g/dL 이하, 혈청 크레아티닌 1.4mg/dL 이상인 경우는 대상에서 제외하였다. 치료군의 평균 호르몬 보충 기간은 8.2±4.1년 이었다.

2. 연구방법

1) 혈액 채취

모든 혈액은 8시간 공복 후 항응고제가 들어있지 않은 진공관에 7ml의 혈액을 채취하였다. 채혈 후 분리한 혈청은 -80°C에 즉시 보관하였다.

2) 신체 계측

체중과 키는 킬로그램과 센티미터 단위로 각각 소수점 한자리 까지 측정하였으며 체질량 지수는 체중(kg)/키(m)²으로 계산 하였다.

3) 임상화학 검사 및 여성 호르몬 분석

공복혈당, hs-CRP, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤 등을 비색법(colorimetry)을 이용한 ADVIA 1650 전자동 임상화학분석기 (Bayer,

terrytown, NY, USA)를 사용하였고, 저밀도 지단백 콜레스테롤은 Friedewald 공식¹⁴⁾을 이용하여 계산하였다. 공복 인슐린과 에스트라디올은 화학발광면역분석 (chemiluminecence immunoassay)을 이용한 Elecsys 2010 (Roche, Indianapolis, IN, USA) 장비로 분석하였다. 인슐린 저항은 homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) 지표 (공복 인슐린 [U/ml]×공복혈당 [mmol/L]/22.5)로 계산하였다. 혈장 아디포넥틴은 EIA kit (Komed, Seoul, Korea)를 이용하여 측정하였으며 interassay와 intra assay 변동계수(coefficient variation:CV)는 각각 4.63 ±0.82%, 2.72±0.52% 이었다.

4) 통계 분석

SAS 통계 패키지를 이용하여 여성 호르몬 치료와 아디포넥틴 그리고 관련인자들의 관계를 알아보았다. 대상인의 특성과 치료군과 대조군간의 아디포넥틴의 차이를 알아보기 위해 T-검정을 하였다. 아디포넥틴, hs-CRP, 중성지방과 공복 인슐린은 정규분포를 하지 않아 로그변환 후 통계처리를 하였다. 아디포넥틴과 관련인자간의 연관성을 분석하기 위하여 피어슨 상관분석을 실시하였다. 아디포넥틴과 호르몬 치료와 관련성을 알기 위해 혼란변수인 나이, 수축기혈압, 체질량 지수, 중성지방, 인슐린 저항을 포함하여 다중 회귀 분석을 실시하였다. 유의수준은 P<0.05로 하였다.

결과

1. 연구 대상자들의 일반적인 특성

치료군과 대조군의 평균 연령은 각각 59.9±3.3세와 59.8±4.1세로 유의한 차이가 없었으며, 폐경 연령, 체질량 지수 그리고 혈압 역시 두 군간의 유의한 차이가 없었다. (Table 1)

2. 혈청 지질과 기타 요인들

공복 시 혈당과 저밀도 지단백 콜레스테롤은 치료군에서 유의하게 낮았으며 (각각 P=0.001, P=0.018), 고밀도 지단백 콜레스테롤과 에스트라디올 농도는 치료군에서 유의하게 높았다 (각각 P=0.016, P=0.001). 혈청 내 총 콜레스테롤, 중성 지방, 공복 인슐린, 인슐린 저항 그리고 hs-CRP는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. (Table 1)

3. 치료군과 대조군에서 아디포넥틴 치

치료군에서 아디포넥틴은 4.67±2.1이었고 대조군은

5.58±2.28로 호르몬 치료를 한 여성에서 유의하게 낮았다. ($P=0.045$) (Table 2)

4. 아디포넥틴과 심혈관계 위험인자와의 상관성

아디포넥틴과 나이, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 체질량 지수, 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 공복 인슐린, 인슐린 저항, hs-CRP, 그리고 에스트라디올 ($r = -0.280$; $P=0.008$), 중성지방 ($r=-0.234$; $P=0.027$), 인슐린 저항 ($r=-0.215$; $P=0.043$)과는 음의 상관관계를 보였으며, 다른 인자들과는 상관관계가 없었다. (Table 3)

5. 아디포넥틴과 호르몬치료의 연관성

아디포넥틴과 호르몬 치료와의 고유한 관계를 알아보기 위하여 나이, 수축기 혈압, 체질량 지수, 중성지방 그리고 인슐린 저항을 보정하여 다중 회귀 분석을 실시한 결과 아디포넥틴은 호르몬 치료와 독립적으로 유의한 연관성이 있었다. (adjusted $R^2=0.083$, $P=0.024$) (Table 4)

고 찰

최근 심혈관 질환이 없는 폐경기 여성을 대상으로 대규모 무작위로 시행된 WHI 연구⁴에서 호르몬 치료를 받은 여성에서 심혈관 질환의 위험이 30% 증가하

Table 1. Baseline characteristics of study subjects.

Characteristics	HRT group [*] (N=44)	Non-HRT group [†] (N=44)	P-value
Age (years)	59.9 ± 3.3	59.8 ± 4.1	0.932
Age at menopause (years)	49.8 ± 3.4	49.8 ± 3.8	0.959
BMI [‡]	23.2 ± 2.4	24.1 ± 2.6	0.121
Systolic BP [§] (mmHg)	126.0 ± 2.0	126.9 ± 1.7	0.728
Diastolic BP [¶] (mmHg)	73.7 ± 0.5	75.1 ± 8.5	0.493
Fasting glucose (mg/dl)	83.6 ± 9.7	95.1 ± 8.2	0.001
Cholesterol (mg/dl)	186.0 ± 38.6	199.2 ± 24.2	0.057
Triglyceride (mg/dl)	116.9 ± 51.8	133.7 ± 78.0	0.238
HDL-cholesterol (mg/dl)	59.1 ± 11.2	53.8 ± 8.9	0.016
LDL-cholesterol [¶] (mg/dl)	103.5 ± 35.7	118.7 ± 2.0	0.018
Fasting insulin (uIU/m)	6.60 ± 6.2	4.7 ± 3.0	0.063
HOMA-IR [¶]	1.36 ± 1.25	1.11 ± 0.72	0.256
HS-CRP [¶] (mg/L)	2.30 ± 7.1	0.87 ± 1.7	0.056
Estradiol (pg/L)	47.9 ± 6.8	7.9 ± 2.6	0.001

Data are shown as the mean ± standard deviation.

P-values are calculated by t-test.

* : Postmenopausal women with hormone replacement therapy with estrogen

(conjugated equine estrogen 0.625mg or estradiol 2mg) plus progestogen for more than 5 years.

[†] : Postmenopausal women without hormone replacement therapy after menopause.

[‡] : Body mass index.

[§] : Systolic blood pressure.

[¶] : Diastolic blood pressure.

^{||} : High density lipoprotein cholesterol.

[¶] : Low density lipoprotein cholesterol.

[¶] : Homeostasis model assessment insulin resistance.

[¶] : High-sensitivity C-reactive protein.

Table 2. Plasma adiponectin in the HRT and non-HRT groups

	HRT Group (N=44)	Non-HRT Group [†] (N=44)	P-value
Adiponectin (ug/ml)	4.67 ± 2.10	5.58 ± 2.28	0.045

Data are shown as the mean standard deviation.

P-values are calculated by t-test.

^{*} : Postmenopausal women with hormone replacement therapy with estrogen

(conjugated equine estrogen 0.625mg or estradiol 2mg) plus progestogen for more than 5 years.

[†] : Postmenopausal women without hormone replacement therapy after menopause.

Table 3. Correlations between adiponectin and various parameters

Parameters	Adiponectin	
	r	P
Age (years)	0.014	0.332
Systolic BP [*] (mmHg)	-0.007	0.944
Diastolic BP [†] (mmHg)	0.036	0.738
BMI [‡] (Kg/m ²)	-0.112	0.296
Fasting glucose (mg/dl)	-0.133	0.178
Cholesterol (mg/dl)	-0.088	0.410
Triglyceride (mg/dl)	-0.234	0.027
HDL-cholesterol [§] (mg/dl)	0.036	0.735
LDL-cholesterol [¶] (mg/dl)	-0.010	0.924
Fasting insulin (IU/ml)	-0.133	0.214
HOMA-IR [¶]	-0.215	0.043
Hs-CRP ^{**} (mg/L)	-0.170	0.111
Estradiol (pg/L)	-0.280	0.008

Coefficients (r) and P-values are calculated by Pearson correlation model.

^{*} : Systolic blood pressure,

[†] : Diastolic blood pressure,

[‡] : Body mass index,

[§] : High density lipoprotein cholesterol,

[¶] : Low density lipoprotein cholesterol,

[¶] : Homeostasis model assessment insulin resistance,

^{**} : high sensitivity- C-reactive protein.

였고, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)에서 호르몬 치료를 한 여성에서 치료를 시작한 첫해에 심혈관 질환이 50% 증가한다고 보고하였다.¹⁵ 흥미롭게도 호르몬 치료군에서는 심혈관 질환의 위험인자인 리포단백질과 당뇨병의 발병률이

감소함에도 불구하고 심혈관 질환은 증가를 보이고 있다.¹⁶⁻¹⁷

아디포넥틴의 생리학적인 기능은 아직 완전히 밝혀지지 않았는데, 실험동물 연구에서 아디포넥틴은 죽상경화를 예방하고 항 염증 작용을 한다고 보고 되었

Table 4. Multiple regression analysis^{*} to assess independent relationships between adiponectin and clinical variables

Variable	Parameter Estimate	SE	P
Age (years)	0.011	0.013	0.337
Systolic BP [†] (mmHg)	0.001	0.004	0.871
BMI [‡] (Kg/m ²)	0.016	0.019	0.349
Hormone replacement therapy [§]	0.203	0.097	0.024
Triglyceride (mg/dl)	0.175	0.112	0.090
HOMA-IR [¶]	0.085	0.078	0.247

* : Calculated by multiple regression model using adiponectin as the dependent variable.

R² : 0.0832.

[†] : Systolic Blood pressure

[‡] : Body mass index.

[§] : Postmenopausal women with hormone replacement therapy with estrogen

(conjugated equine estrogen 0.625mg or estradiol 2mg) plus progestogen for more than 5 years.

[¶] : Homeostasis model assessment insulin resistance.

다.¹⁸⁻¹⁹ 아디포넥틴이 죽상경화를 막는 기전은 죽상경화증의 초기단계에서 손상된 혈관벽에 아디포넥틴이 축적되어 있으면서 심장내피세포에서 TNF-a에 의해 서 유도되는 세포 부착을 방해하기 때문이며^{9,18,20-21}, 또한 아디포넥틴은 nuclear factor-kB 신호를 조절을 통하여 내피세포의 염증반응을 조절하는 역할을 한다.¹⁸

본 연구에서 혈장내 아디포넥틴의 농도는 장기간 호르몬 치료한 군에서 유의하게 낮았다. 그리고 호르몬 치료가 아디포넥틴에 미치는 영향을 알아보기 위해 두 군간의 차이가 있었던 공복혈당, 고밀도 콜레스테롤, 저밀도 콜레스테롤 등을 보정하기 위해 다변량 로지스틱 회귀 분석을 시행한 결과 여성 호르몬 치료가 아디포넥틴에 영향을 미치는 독립인자임을 알 수 있었다.

선행된 몇몇의 연구에서 아디포넥틴 분비에 에스트라디올이 작용하는 것으로 보고 되며²²⁻²⁵, Tanno 등은 에스트라디올이 지방세포에서 아디포넥틴의 분비를 감소시켜 죽상경화증의 발생과 염증반응에 직접적으로 관계한다고 하였다.²⁷ 이와 유사한 연구로 실험동물에서 비난소성 에스트로겐 투여가 아디포넥틴 분비를 감소시킨다고 하였다.²⁸⁻²⁹

본 연구에서 아디포넥틴은 중성지방, 인슐린 저항, 에스트라디올과 음성의 관계를 보였다. 많은 다른 연구자들이 아디포넥틴과 고밀도 콜레스테롤은 양의 관계를 보이고, 중성지방과 저밀도 콜레스테롤은 음의

관계를 보인다고 하여 본 연구와 일치된 결과를 보였다는.³⁰⁻³² 또한 Daimon 등³³과 Yamamoto 등³⁴은 아디포넥틴이 감소하면 인슐린 저항이 증가한다고 하여 본 연구의 결과와 일치하였다. 이는 아디포넥틴이 지방대사에 관여하여 죽상경화증의 위험요소들을 조절하는 것을 알 수 있다.

CRP는 급성감염이나 염증시에 증가하는 급성 반응 성 물질로 심혈관 질환이나 비만, 대사증후군에서 증가하는데³⁵⁻³⁷. 본 연구에서는 치료군과 대조군간에 hs-CRP는 유의한 차이가 없었으며 아디포넥틴과도 관련이 없었다. Ridker 등은 간선기 여성이 호르몬 치료를 받는 경우 CRP가 증가한다고 하였고³⁸, van Baal 등³⁹의 연구에서는 여성호르몬치료를 실시한 기간에 상관없이 hs-CRP가 증가하는 것으로 보고 하였다. Halligan 등은 아디포넥틴과 CRP는 서로 음성관계를 보이며 지방세포, 죽상경화증, 그리고 염증에 서로 연결된다고 하여⁴⁰ 저자의 연구 결과와는 차이를 보였다.

본 연구의 제한점은 비교적 적은 수를 대상으로 한 후향적 연구이기 때문에 환자 대조군의 모집과정에서 예측 하지 못한 혼란 변수들이 작용했을 가능성이 있다는 것이다.

결론적으로 여성호르몬치료를 장기간 실시하는 경우 아디포넥틴이 감소하여 죽상경화증 및 심혈관 질환의 위험을 높일 수 있는 것으로 나타났으며, 향후

에는 여성호르몬 투여 기간 및 종류, 용량 등에 따른 아디포넥틴의 차이를 알아보는 전향적 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

● ● ● 참고문헌 ● ● ●

1. Wegner NK, Seroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993;329:247-56.
2. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
4. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risk and benefits from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
5. Herrington DM, Reboussin DM, Bronihan KB. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
6. The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-8.
7. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdipoPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;16;221:286-9.
8. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
10. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. I Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-9.
11. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2002;51:1884-8.
12. Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002;25:971-6.
13. Zielinska Z, Januszewicz A, Wiecek A, Demkow M, Makowiecka-Ciesla M, Prejbisz A, et al. Decreased plasma concentration of a novel anti-inflammatory protein--adiponectin--in hypertensive men with coronary artery disease. *Thromb Res*. 2003;110:365-9.
14. A. Friedewald WT, Levy RI, Fridrikson DS. Estimation of concentrations of low density lipoprotein in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499 - 502.
15. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
16. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia*. 2004;47:1175-87.
17. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy :the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
18. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
19. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:134-41.
20. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the

- growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
21. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.
 22. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002;51:2734-41.
 23. Lszl B, Tank J, Jens M, Bruun P, Peter Alexandersen, Yu Z, Bagger, Bjrn Richelsen, Claus Christiansen, et al. Novel Associations Between Bioavailable Estradiol and Adipokines in Elderly Women With Different Phenotypes of Obesity: Implications for Atherogenesis *Circulation* 2004;110:2246-52.
 24. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes*. 2003;52:268-76.
 25. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:799-800.
 26. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK, Drevon CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:341-7.
 27. Tanko LB, Bruun JM, Alexandersen P, Bagger YZ, Richelsen B, Christiansen C, et al. Novel associations between bioavailable estradiol and adipokines in elderly women with different phenotypes of obesity: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2004;110: 2246-52.
 28. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. *Diabetes* 2003;52:268-76.
 29. Wakeling AE, Bowler J. ICI 182,780, a new antioestrogen with clinical potential. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;43:173-7.
 30. Sumino H, Takahashi T, Itoh T, Kusaka K, Yamakawa J, Ichikawa S, et al. Plasma adiponectin levels in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Int Med Res*. 2004;32:639-45.
 31. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003 Apr;46(4):459-69.
 32. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2764-9.
 33. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care*. 2003;26:2015-20.
 34. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Nishikai K, Saruta T. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:87-90.
 35. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-8.
 36. Libby P, Ridker PM & Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105 :1135 -43.
 37. Festa A, D' Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP & Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. *Circulation* 2000;102: 427.
 38. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713-6.
 39. Van Baal WM, Kenemans P, van der Mooren MJ, Kessel H, Emeis JJ, Stehouwer CD. Increase C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999;81:925-8.
 40. Halligan SC, Murtagh B, Lennon RJ, Pumper GM, Mathew V, Higano ST, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on coronary endothelial function in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1514-20.

= 국문 초록 =

연구배경: 여성호르몬치료가 심혈관 질환에 미치는 영향에 대하여 상반 되는 결과를 보고하고 있다. 아디포넥틴은 최근 발견된 항-염증단백으로 정상인에 비해 비만, 심혈관 질환이나 2종 당뇨병의 경우에 감소한다. 낮은 아디포넥틴 농도는 죽상경화증을 유발하는 지질들과도 매우 밀접한 관련을 보인다. 본 연구는 장기간 여성호르몬 치료를 받은 여성에서 여성호르몬의 사용이 아디포넥틴에 미치는 영향을 알아보기 위해 환자 대조군 연구로 시행하였다.

연구방법: 한 종합병원 갱년기 센터를 방문한 55세 이상의 건강한 폐경기 여성 중 여성호르몬치료를 5년 이상 투여 받은 44명을 치료군으로 하였고, 여성 호르몬을 사용한 경험이 없는 44명을 대조군으로 하여, 아디포넥틴의 차이를 알아보았다. 아디포넥틴과 관련인자간의 연관성을 분석하기 위하여 피어슨 상관분석을 실시하였다. 아디포넥틴과 호르몬 치료와 관련성을 파악하기 위해 혼란변수인 나이, 수축기혈압, 체질량 지수, 중성지방, 인슐린 저항을 포함하여 다중 회귀 분석을 실시하였다.

연구결과: 치료군에서 아디포넥틴은 4.67 ± 2.1 이었고 대조군은 5.58 ± 2.28 로 호르몬보충 요법을 한 여성에서 유의하게 낮았다 ($P=0.045$). 아디포넥틴은 에스트라디올 ($r=-0.280$; $P=0.008$), 중성지방 ($r=-0.234$; $P=0.027$), 인슐린 저항 ($r=-0.215$; $P=0.043$)과는 음의 상관관계를 보였으며, 다른 인자들과는 상관관계가 없었다. 아디포넥틴과 호르몬 치료와의 고유한 관계를 알아보기 위하여 나이, 수축기 혈압, 체질량 지수, 중성지방 그리고 인슐린 저항을 보정하여 다중 회귀 분석을 실시한 결과 아디포넥틴은 호르몬 치료와 독립적으로 유의한 연관성이 있었다 ($\text{adjusted } R^2 = 0.083$, $P=0.024$).

연구결론: 5년 이상 여성호르몬치료를 실시한 폐경기 여성은 여성호르몬을 사용하지 않은 여성에 비해 아디포넥틴이 유의하게 낮은 것으로 나타나, 아디포넥틴이 여성호르몬 치료 후 죽상경화증 및 심혈관질환의 발생 위험을 증가시키는 한 요인이 될 것으로 생각된다.

- 중심단어: 여성호르몬치료, 여성호르몬, 아디포넥틴, 죽상경화증, 심혈관질환